

世界胃肠病学组织（WGO）全球指南

# 益生菌与益生元

2017年2月

许梦雀 译 何慧琴 戴宁 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科



## WGO 评阅组

Francisco Guarner (主席, 巴西), Mary Ellen Sanders (联合主席, 美国),  
Rami Eliakim (以色列), Richard Fedorak (加拿大), Alfred Gangl (奥地利), James Garisch (南非),  
Pedro Kaufmann (乌拉圭), Tarkan Karakan (土耳其), Aamir G. Khan (巴基斯坦),  
Nayoung Kim (南韩), Juan Andrés De Paula (阿根廷), Balakrishnan Ramakrishna (印度),  
Fergus Shanahan (爱尔兰), Hania Szajewska (波兰), Alan Thomson (加拿大),  
Anton Le Mair (荷兰)

## 受邀专家

Dan Merenstein (美国)  
Seppo Salminen (芬兰)

## 目录

|          |                                    |           |
|----------|------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>益生菌与益生元—概念</b> .....            | <b>4</b>  |
| 1.1      | 历史与定义.....                         | 4         |
| 1.2      | 益生元与合生元.....                       | 5         |
| 1.3      | 益生菌菌属、菌种及菌株.....                   | 6         |
| 1.4      | 体内定植微生物.....                       | 6         |
| 1.5      | 益生菌的作用机制.....                      | 7         |
| <b>2</b> | <b>产品、健康声明与商业贸易</b> .....          | <b>9</b>  |
| 2.1      | 了解市场信息.....                        | 9         |
| 2.2      | 产品：剂量与质量.....                      | 10        |
| 2.3      | 产品安全性.....                         | 10        |
| <b>3</b> | <b>临床应用</b> .....                  | <b>10</b> |
| 3.1      | 预防结直肠癌.....                        | 11        |
| 3.2      | 治疗和预防腹泻.....                       | 11        |
| 3.2.1    | 治疗急性腹泻.....                        | 11        |
| 3.2.2    | 预防急性腹泻.....                        | 11        |
| 3.2.3    | 预防抗生素相关性腹泻.....                    | 11        |
| 3.2.4    | 预防难辨梭状芽孢杆菌感染性腹泻.....               | 11        |
| 3.2.5    | 预防放射性腹泻.....                       | 11        |
| 3.3      | 根除幽门螺杆菌.....                       | 11        |
| 3.4      | 预防与治疗肝性脑病.....                     | 11        |
| 3.5      | 免疫反应.....                          | 12        |
| 3.6      | 炎症性肠病 (IBD).....                   | 12        |
| 3.6.1    | 贮袋炎.....                           | 12        |
| 3.6.2    | 溃疡性结肠炎.....                        | 12        |
| 3.6.3    | 克罗恩病.....                          | 12        |
| 3.7      | 肠易激综合征 (IBS) .....                 | 12        |
| 3.8      | 肠绞痛 .....                          | 12        |
| 3.9      | 乳糖吸收不良.....                        | 12        |
| 3.10     | 坏死性小肠结肠炎.....                      | 12        |
| 3.11     | 非酒精性脂肪肝.....                       | 12        |
| 3.12     | 预防系统性感染.....                       | 13        |
| <b>4</b> | <b>益生菌与益生元在成人及儿童中应用的证据总结</b> ..... | <b>13</b> |
| <b>5</b> | <b>参考文献</b> .....                  | <b>23</b> |
| 5.1      | 一般参考文献.....                        | 23        |
| 5.2      | 本文参考文献.....                        | 24        |

## 列表

|     |              |   |
|-----|--------------|---|
| 表 1 | 定义.....      | 4 |
| 表 2 | 益生菌的命名.....  | 6 |
| 表 3 | 人类肠道微生态..... | 7 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 表 4 益生菌和益生元与宿主之间的作用机制.....        | 8  |
| 表 5 益生菌产品谱 .....                  | 9  |
| 表 6 益生菌产品及其相关益处的证据 .....          | 10 |
| 表 7 牛津循证医学中心证据等级 .....            | 13 |
| 表 8 基于证据的成人应用益生菌、益生元及合生元的适应证..... | 14 |
| 表 9 基于证据的儿童应用益生菌、益生元及合生元的适应证..... | 20 |

## 图表列表

|  |   |
|--|---|
| 图.1 唾液乳杆菌 UCC118 菌株粘附 Caco-2 细胞的电镜图..... | 5 |
| 图.2 微生态和益生菌与宿主之间相互作用机制 .....             | 8 |

# 1 益生菌与益生元—概念

## 1.1 历史与定义

一个世纪之前，Elie Metchnikoff（俄国科学家，诺贝尔奖获得者，法国巴黎巴斯德学院教授）提出了乳酸菌(lactic acid bacteria, LAB)可以促进健康，延长寿命的假设。他认为通过调控肠道菌群和用益生菌替代水解蛋白微生物（该微生物通过消化蛋白质产生毒素包括酚类、吲哚类及氨类），可抑制“肠道自体中毒”及肠道衰老的过程。他开发了一种“保加利亚杆菌”的细菌发酵牛奶饮品。

随后肠道益生菌的观念得到了进一步的拓展，人们常常用非致病性活菌改变或替换肠道微生态来治疗肠道疾病。1917年，在 Alexander Fleming 发现青霉素之前，德国科学家 Alfred Nissle 从一名第一次世界大战士兵的粪便中分离出一种非致病性大肠埃希菌菌株，该士兵在一次严重的志贺菌爆发中并未受到感染。因此，大肠埃希菌菌株 Nissle1917 是少有的非乳酸菌类益生菌的成员之一。

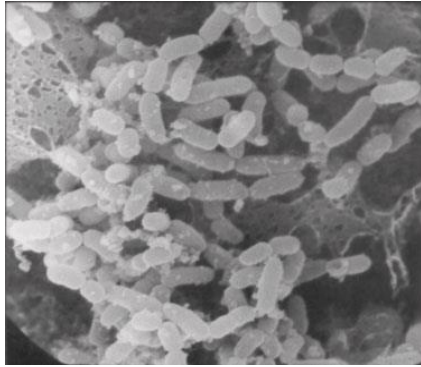
Henry Tissier (巴斯德学院)从一名母乳喂养的婴儿粪便中分离出双歧杆菌，并将该菌应用于腹泻的婴儿中。他推测该菌可以替换引起腹泻的水解蛋白类细菌。在日本，Minoru Shirota 博士分离出干酪乳杆菌 Shirota 菌株以控制腹泻爆发。含有该菌株的益生菌产品自 1935 年始进入市场。

这些早期先驱在科学领域的成果已得到了进一步发展。如今，在 PubMed 中搜索相关临床试验，结果显示，超过 1500 项关于益生菌及近 350 项关于益生元的临床试验已发表。虽然这些试验由于菌株、益生元及研究人群的不同而具有异质性，但从许多不同的结果中所累积的证据均支持益生菌和益生元对人类健康有益。

益生菌是一类活的微生物，摄入适量的益生菌有益宿主健康[1] (表 1)。乳杆菌及双歧杆菌(图 1)是最常用的益生菌，而鲍氏酵母菌及某些大肠埃希菌和杆菌菌种也同样被广泛应用。新发现的丁酸梭菌，最近在欧盟国家中被批准作为一种新型食物。乳酸菌，包括乳杆菌菌种，数千年来一直被用来通过发酵以保存食物。它不仅可作为食物发酵剂，而且还对健康有益。然而，从严格意义上讲，“益生菌”一词是指在对照临床研究中证实有益于健康的活的微生物。发酵被广泛应用于生鲜农产品的保存（包括谷类、根茎类、块茎类、水果和蔬菜、牛奶、肉类、鱼类等）。

表 1 定义

| 概念        | 定义  |
|-----------|---|
| 益生菌       | 一种活的微生物，适量摄入益生菌对宿主健康有益  |
| 益生元       | 一种选择性的发酵成分，可以导致特定的胃肠道微生物组成和/或活性改变，进而有益于宿主健康   |
| 合生元       | 同时含有益生菌及益生元的混合制剂，对宿主具有健康益处  |
| 乳酸菌 (LAB) | 非致病性、非毒性的革兰阳性发酵菌，与碳水化合物分解产物乳酸相关，可用于食物发酵。这类菌包括乳杆菌、乳球菌、嗜热链球菌菌种。许多益生菌也属于乳酸菌，但某些益生菌（如作为益生菌的大肠埃希菌、产孢菌类和酵母菌的某些菌株）则不属于乳酸菌。 |
| 发酵        | 微生物将食物转换成其他产物的过程，通常是通过产生乳酸、乙醇及其他代谢性终产物来实现。  |



**Fig.1** 唾液乳杆菌 UCC118 菌株粘附 Caco-2 细胞的电镜图（经 Blackwell 出版股份有限公司允许）

## 1.2 益生元与合生元

“益生元”这一概念在 1995 年由 Gibson 和 Roberfroid 首次提出，迟于益生菌概念 [2]。益生元的主要特点是不能被宿主所消化，通过对肠道固有益生菌的正性作用而促进宿主健康。益生元或益生菌的应用，在于影响寄生有万亿共生菌所构成的肠道环境，从而对人类健康有益。益生菌与益生元的有益影响已远不止于肠道，而本指南将关注于其对肠道的影响。

益生元是膳食成分（绝大多数包含非淀粉类多糖及寡糖）。多数益生元被作为食品添加剂，如用于饼干、谷类食品、巧克力、涂抹酱、乳制品中。常见已知的益生元：

- 低聚果糖
- 菊粉
- 低聚半乳糖
- 乳果糖
- 母乳低聚糖

乳果糖是一种合成的双糖，用于治疗便秘及肝性脑病。益生元性的低聚果糖存在于许多天然食物中，如小麦、洋葱、香蕉、蜂蜜、大蒜及韭菜。低聚果糖也能从菊苣中分离或从蔗糖中通过酶促合成。

低聚果糖在结肠中的发酵过程可产生大量的生理反应，包括：

- 增加结肠中双歧杆菌的数量
- 促进钙吸收
- 增加粪便重量
- 缩短胃肠道传输时间
- 可能降低血脂水平

结肠双歧杆菌数量的增加可产生一些抑制潜在致病菌生长的复合物，减少血氨水平，同时产生维生素和消化酶，从而对宿主产生有益作用。

合生元是益生元和益生菌的复合制剂。合生元同时具有益生元及益生菌的作用。

### 1.3 益生菌菌属、菌种及菌株

益生菌菌株是按菌属、菌种、亚菌种和字母数字排列来命名的。在科学界，对微生物有公认的命名法---如干酪乳杆菌 DN-114-001 (*Lactobacillus casei* DN-114 001) 或鼠李糖乳杆菌 GG (*Lactobacillus rhamnosus* GG)。但商品名则不受上述命名法的约束。根据 WHO/FAO 指南(<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>)，益生菌制造商应该向国际菌株贮存库登记其生产的相关菌株。菌株贮存库将会给予这些菌株额外的编号。表 2 示某些商品菌株及其名称。

表 2 益生菌的命名

| 菌属   | 菌种               | 亚菌种           | 菌株名称          | 国际菌株库中菌株编号  | 菌株别名                               | 产品名称              |
|------|------------------|---------------|---------------|-------------|------------------------------------|-------------------|
| 乳杆菌  | <i>rhamnosus</i> | 无             | GG            | ATTC 53103  | LGG                                | Culturelle        |
| 双歧杆菌 | <i>animalis</i>  | <i>lactis</i> | DN-173<br>010 | CNCM I-2494 | <i>Bifidus</i><br><i>regularis</i> | Activia<br>yogurt |
| 双歧杆菌 | <i>longum</i>    | <i>longum</i> | 35624         | NCIMB 41003 | <i>Bifantis</i>                    | Align             |

ATCC: 美国标准菌库; CNCM: 国家菌种保藏中心; NCIMB: 国家工业及海洋细菌保藏中心

对益生菌实行菌株编号是重要的，因为证实益生菌有益（例如本指南中所讨论的对消化道特异性作用）的最有力的证据是将获益与有效剂量的特定菌株或混合菌株联系起来。

关于益生菌的推荐，尤其在临床工作中，应当将特定菌株与其基于临床研究中明确的益处紧密联系起来。某些菌株具有独特的性质，可能具有一些神经性、免疫性及抗微生物活性。然而，在益生菌领域中有一种观念正逐渐被认识，即益生菌活性相关机制可能在不同菌株、菌种，甚至菌属中共享。许多益生菌可能以一种类似的方式作用于定植耐受、调节肠道传输或恢复肠道失衡的菌群。例如，许多不同益生菌就是通过增加短链脂肪酸产物或降低结肠肠腔 pH 来发挥重要的有益作用。因此，某些益生菌的有益作用是被一些经过充分研究的乳酸菌和双歧杆菌菌株所传递的。如果使用益生菌的目标是为了促进消化道健康，那么，许多不同的益生菌制剂，只要含有足量的经过充分研究的菌株可能就足够了。

在益生菌领域中，纳入多种菌株的系统性综述及荟萃分析很普遍。如果研究中不同菌株的共同作用机制均显示了有益的作用，那么这种研究方法是有效的。

### 1.4 体内定植微生物

益生菌和益生元的功能均与定植在人体中的微生物密切相关。益生元是有益共生微生物的食物来源，进而促进健康。益生菌与宿主细胞或益生菌与机体常驻菌群的相互作用是影响宿主健康的关键因素。

肠道中含有大量微生物，具有成百上千的菌种，主要分布在结肠（表 3）。据估计，在成人结肠中寄居着超过 40 万亿的细菌细胞（包括小部分的古生菌 <1%），真菌及原生物也占有极小比例。而病毒/噬菌体的数目远超于细菌细胞。整体而言，每个人平均携有 60 万个肠道微生物基因。

在菌种及菌株水平上，个体之间的微生物多样性是显著的：每个个体具有自己独特的细菌组成，这是由宿主基因型、出生时通过垂直传播途径获得的初始定植和饮食习惯共同决定的。

在健康成年人中，随着时间的变化，粪便中菌群组成处于稳定状态。在人类肠道生态系统中，拟杆菌门与厚壁菌门是两种主要的细菌，占全部微生物的 90% 以上。剩下的则为放线菌门、变性菌门、疣微菌门和梭菌门。

正常情况下，肠道菌群与其宿主之间是一种共生关系。肠道菌群对于机体免疫功能的影响主要是体现在小肠和大肠粘膜中大量的淋巴组织结构（小肠：Peyer's 集合淋巴小结；大肠：孤立性淋巴滤泡）。覆盖在这些结构之上的肠上皮专门用于抗原的吸收和取样，同时它们含有诱导机体适应性免疫反应的淋巴生发中心。结肠微生物可通过发酵食物或者内源性分泌物实现自身增殖，并为宿主提供营养。

许多研究显示，健康人群与病人之间的定植微生物显著不同。尽管如此，研究者仍不能定义一个健康个体微生物的组成。某些共生细菌（如罗氏菌、*Akkermansia*、双歧杆菌和普拉梭菌）与健康更为相关，当前的研究热点是探索补充这些菌群是否可能促进健康或逆转疾病状态。

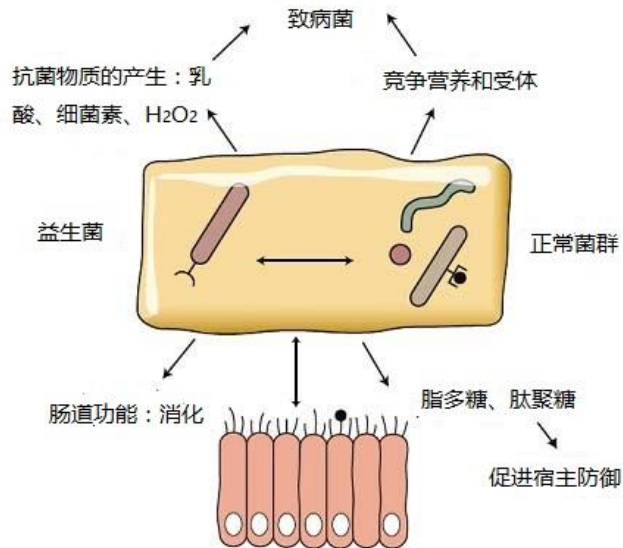
**表 3 人类肠道微生态：生活在肠道粘膜表面或肠腔中的肠道菌群形成了一个动态多样化的生态系统，包括细菌、古生菌、真核生物和病毒**

|        |   |  |
|--------|---|--|
| 胃和十二指肠 | <ul style="list-style-type: none"> <li>含极少数量的微生物：每克内容物中 <math>&lt;10^3</math> 个细胞</li> <li>主要是乳杆菌和链球菌</li> <li>酸、胆汁和胰源性分泌物抑制绝大多数摄入的微生物</li> <li>阶段性推进运动阻止微生物定植（小肠情况也是如此）</li> </ul> |  |
| 空肠和回肠  | <ul style="list-style-type: none"> <li>微生物数量逐步增多，每克肠内容物中所含细菌数从空肠的 <math>10^4</math> 个到远端回肠的 <math>10^7</math> 个</li> </ul>  |  |
| 大肠     | <ul style="list-style-type: none"> <li>含大量厌氧菌：每克肠内容物含高达 <math>10^{12}</math> 个细菌数</li> </ul>  |  |

注：1. 口；2. 咽；3. 舌；4. 食管；5. 胰腺；6. 胃；7. 肝脏；8. 横结肠；9. 胆囊；10. 降结肠；11. 十二指肠；12. 空肠；13. 升结肠；14. 乙状结肠；15. 回肠；16. 直肠；17. 肛门

## 1.5 益生菌的作用机制

益生元通过增加肠道有益的厌氧菌和减少潜在病原微生物的数量来影响肠道菌群。益生菌则通过影响粘膜免疫机制、与肠道共生菌或潜在病原微生物的相互作用、产生代谢终产物（如短链脂肪酸）和通过化学信号传导与宿主细胞交流等方式来影响肠道生态系统（图 2，表 4）。这些作用机制可遏制潜在致病菌，改善肠道环境，增强肠道屏障功能，下调炎症及上调接触抗原后的免疫反应。以上过程可介导许多有益效应，包括减少腹泻发病率及减轻其严重程度。腹泻也是益生菌最为广泛应用的疾病之一。



**图 2.** 肠道微生物和益生菌与宿主之间的作用机制。正常菌群和益生菌作用于宿主，调节代谢活动、免疫功能，预防机会性致病菌和病原微生物定植。经 Blackwell 出版股份有限公司允许。

**表 4.** 益生菌和益生元与宿主之间的作用机制。应用益生菌或益生元对肠道微生态系统进行药物或营养干预可调节肠道微生物与宿主的共生关系

### 益生菌

#### 免疫作用

- 激活局部巨噬细胞，进而促进抗原提呈至 B 淋巴细胞，增加局部或全身 IgA 分泌
- 调节细胞因子
- 诱导食物抗原耐受

#### 非免疫作用

- 消化食物，与致病菌竞争营养
- 改变局部 pH，为致病菌提供不利的生活环境
- 产生细菌素进而抑制病原菌
- 清除超氧自由基
- 刺激上皮黏液分泌
- 增强肠道屏障功能
- 与致病菌粘附过程相竞争
- 改变病原菌产生的毒素

### 益生元

- 代谢作用: 短链脂肪酸的产生，离子吸收（如钙、铁、镁）
- 增强宿主免疫功能（IgA 产生、细胞因子调控等）



## 2 产品、健康声明与商业贸易

### 2.1 了解市场信息

益生菌产品在世界各地广泛应用。产品无论是以传统食物还是以处方药的形式均有市售（表 5）。

表 5 益生菌产品谱

| 产品类型   | 食品      | 膳食替代      | 膳食补充 *  | 天然保健品 †          | 非处方药         | 处方药          |
|--------|---------|-----------|---------|------------------|--------------|--------------|
| 目标人群   | 基本健康    | 营养需求人群    | 一般人群    | 基本健康或非严重疾病状态     | 需要预防或治疗疾病的人群 | 需要预防或治疗疾病的人群 |
| 可能需求类型 | 促进或维持健康 | 目标人群的健康饮食 | 促进或维持健康 | 改善或维持健康或治疗轻度疾病状态 | 治疗轻度疾病       | 治疗或预防疾病      |

\* 典型药片、胶囊及袋装干冻细菌制剂；

† 该产品仅限于加拿大。

关于益生菌产品种类的相关健康声明可以依据每个地区的监管不同而不同。益生菌和益生元最常以食品或者膳食补充剂形式被销售。一般而言，该产品的健康声明具有普适性，允许其不注明针对某类疾病。益生菌产品主要是针对一般健康人群。“天然保健品”是一类仅针对加拿大的产品，因为这是经加拿大相关管理部门批准，并允许使用这些产品来治疗疾病。

从科学角度而言，需要在益生菌产品的标签上给予其一个合适的描述。

- 菌属和菌种，与目前科学识别名称相一致
- 菌株名称
- 保质期内的活菌数
- 推荐的贮存条件
- 推荐使用条件下的安全性
- 基于生理效应诱导条件的推荐剂量
- 在法律允许条件下，对生理效应进行准确描述
- 售后监督联系方式

根据 2015 年美国市场研究公司 Grand View Research 研究报告显示，2013 年益生菌全球市场销售额为 320.6 亿美元。将大量益生菌食品、膳食补充剂和药品立足于市场上是一项相当艰巨的任务。表 6 所示相关指南文件。

**表 6** 益生菌产品及其相关益处的证据。列表中相关会议均由商业机构赞助支持。

| 组织机构         | 标题              | 参考文献  |
|--------------|-----------------|---|
| 胃肠病学初级保健欧洲学会 | 益生菌共识指南         | <a href="http://espcg.eu/wp-content/uploads/2013/09/ENGLISH-LEAFLET-ESPCG-2013-Consensus-Guidelines-on-Probiotics.pdf">http://espcg.eu/wp-content/uploads/2013/09/ENGLISH-LEAFLET-ESPCG-2013-Consensus-Guidelines-on-Probiotics.pdf</a> |
| 益生菌全球联盟      | 加拿大益生菌补充剂临床应用指导 | <a href="http://www.probioticchart.ca/">http://www.probioticchart.ca/</a>   |
|              | 美国益生菌补充剂临床应用指导  | <a href="http://usprobioticguide.com/">http://usprobioticguide.com/</a>   |

## 2.2 产品：剂量与质量

益生菌产品质量优劣主要取决于制造商。由于大部分产品并不需要满足制药标准，因此，相关管理部门可能不会依据质量标准来监督产品。关于益生菌质量，尤为重要的指标包括：益生菌在保质期内的活菌数（以菌落为单位，CFU 衡量）和应用目前命名法来识别产品中包含的菌属、菌种及菌株。

益生菌的剂量根据菌株和产品的不同而不同。尽管许多非处方益生菌产品中每剂含有 1-100 亿 CFU，数据显示，某些产品在低水平 CFU 时就有效，而另一些产品实际上需要更高的 CFU 才有效。因此，益生菌的剂量无法统一，剂量的制定应该基于对人群有益的临床研究数据。

由于益生菌是活菌，在贮存过程中容易发生死亡。负责的制造商为了在产品到保质期前，益生菌数量不至于低于商标中所示的有效数，会在产品中灌输超量的益生菌。尽管对于其它菌株而言，产芽孢益生菌的研究还不很充分，但其在保质期内具有更强的抵抗环境的作用。然而，市场上所售的某些益生菌产品，无论是活菌数量及种类都不符合商标上所标注的内容。

注意：应该将益生菌产品中活菌 CFU 限定在特定允许范围内，以降低毒性，同时也减少在生产过程中和保质期内菌群有效性的流失 [3,4]。

## 2.3 产品安全性

目前大多数使用的益生菌是从发酵的食物或定植在健康人群的微生物中所提取，而且这些益生菌产品已被应用数十年。由于乳酸杆菌普遍存在于发酵食物中，同时也是人体的正常定植菌，很少会引起机体感染，因此，微生物领域专家认为乳酸杆菌的潜在致病性是相当低的。证据显示，双歧杆菌菌种也具有相似的安全性。由于大部分益生菌产品是针对一般健康人群，因此，对于免疫功能缺陷病人或者患有潜在严重病人群，益生菌产品使用应严格限制菌株种类，适应证应是已被证明有效的（如第 4 节所述）。如 Sanders 等所总结的，微生物质量标准应满足具有高危人群的需求 [4]。如要在其他疾病中测试或应用一种新分离的益生菌，应在获得独立的伦理委员会审核批准后方可实行。传统的乳酸细菌与食物发酵相关，对于一般健康人群，常规摄入乳酸菌相关食品或膳食补充剂是安全的。

## 3 临床应用

以下是有关不同益生菌或益生元在胃肠病领域中临床应用的最新观点。根据证据等级水平推荐不同适应证（总结见表 8 和 9）。

### 3.1 预防结直肠癌

- 尽管认为饮食可以影响结直肠癌发生，且研究显示，益生菌和益生元可改善结直肠癌相关生物指标，但益生菌或益生元预防结直肠癌的数据仍是有限的。

### 3.2 治疗和预防腹泻

#### 3.2.1 治疗急性腹泻

- 某些益生菌菌株可以减少儿童急性感染性腹泻的程度和病程。口服益生菌可将儿童急性腹泻病程缩短近 1 天。多项临床对照研究荟萃分析一致认为益生菌可能是安全和有效的。然而，作用机制可能具有菌株特异性。

#### 3.2.2 预防急性腹泻

- 在成人及儿童腹泻预防方面，证据显示，某些益生菌在特定情况下是有效的。

#### 3.2.3 预防抗生素相关性腹泻

- 在抗生素相关性腹泻预防方面，已有足够证据显示，益生菌对接受抗生素治疗的成人及儿童发生的腹泻预防是有效的。

#### 3.2.4 预防难辨梭状芽孢杆菌感染性腹泻

- 一项 2016 年荟萃分析[5]结果显示，益生菌可减少抗生素治疗的患者发生梭状芽孢杆菌相关性腹泻的风险。但是，益生菌的最佳菌株和剂量仍需进一步研究。

#### 3.2.5 预防放射性腹泻

- 肠道菌群可能在放射引起的腹泻预防中具有重要作用，主要是通过增强肠粘膜屏障功能、促进固有免疫和刺激肠道修复机制。一项 2013 年荟萃分析[6]数据显示，益生菌对放射性腹泻预防是有益的，对治疗可能也有效。

### 3.3 根除幽门螺杆菌

- 2016 年关于幽门螺杆菌感染治疗的 Maastricht V/Florence 共识报告指出，益生菌与益生元可有效减少幽门螺杆菌感染治疗过程中所发生的不良反应。然而，相关证据质量及推荐证据等级均较低。一项 2014 年临床随机对照研究的荟萃分析显示[7]，在抗幽门螺杆菌治疗中补充特定益生菌可能有助于提高根除率，另外，对于根除失败的患者可能也有帮助。没有证据显示，单用益生菌，而不联合应用抗生素对根除幽门螺杆菌是有效的。

### 3.4 预防和治疗肝性脑病

- 益生元，如乳果糖，广泛用于肝性脑病的预防和治疗。证据显示，若联合应用一种益生菌可逆转轻度的肝性脑病。

### 3.5 免疫反应

- 有证据显示，某些益生菌和益生元（低聚果糖）可以改善机体免疫反应。在预防急性感染性疾病（儿童院内感染性腹泻、冬季流感爆发）和针对疫苗的测试抗体反应相关性研究中，证据均显示益生菌和益生元可增强机体免疫反应。

### 3.6 炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease, IBD)

#### 3.6.1 贮袋炎

- 证据显示，某些益生菌在预防初发性贮袋炎及经抗生素诱导缓解后复发的贮袋炎中具有一定作用。推荐轻度贮袋炎患者应用益生菌或者可作为缓解期患者的维持治疗。

#### 3.6.2 溃疡性结肠炎

- 研究发现，在成人和儿童轻-中度活动性溃疡性结肠炎治疗中，益生菌与传统治疗一样安全有效。

#### 3.6.3 克罗恩病

- 没有证据显示，益生菌对克罗恩病缓解期的维持治疗是有效的。

### 3.7 肠易激综合征 (Irritable bowel syndrome , IBS)

- 目前研究均显示，益生菌治疗可以减轻腹胀和胀气。某些菌株可能会减轻腹痛且改善总体症状。文献显示，某些益生菌可能会减轻功能性腹痛患者的症状，改善他们的生活质量。

### 3.8 肠绞痛

- 研究显示，某些益生菌可以缩短母乳喂养的婴儿因肠绞痛而哭闹的时间。

### 3.9 乳糖吸收不良

- 大量饮用含有活菌酸奶的对照研究证实，嗜热链球菌和保加利亚乳杆菌可促进乳糖消化，减轻乳糖不耐受相关症状。

### 3.10 坏死性小肠结肠炎

- 补充益生菌可减少早产儿患坏死性小肠结肠炎风险。随机对照研究的荟萃分析显示，益生菌治疗组中死亡风险降低，尽管并不是所有益生菌制剂均有效。为预防 1 例因各种原因引起的死亡病例而需要用益生菌治疗的患者数目（NNT）为 20。

### 3.11 非酒精性脂肪性肝病

- 大量成人和儿童的随机对照研究显示，某些益生菌可以减轻脂肪性肝炎。益生菌可以改善体内稳态模型评估（HOMA）评分、降低血胆固醇浓度、降低肿瘤坏死

因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )水平及肝功能-谷丙转氨酶 (ALT) 与谷草转氨酶 (AST) 水平。但有关益生菌的长期疗效，仍需进一步研究。

### 3.12 预防系统性感染

- 尚无足够证据支持益生菌和合生元在重症监护室的危重病人中的应用。

虽然已超出本指南的叙述范围，但对于读者而言，仍有兴趣了解益生菌和益生元对消化道疾病以外的影响。越来越多的证据表明，肠道菌群可能影响一些非消化道疾病，因此，可以确立这些疾病与消化道之间有关联。大量研究显示，益生菌可降低细菌性阴道炎的发生，预防婴儿变应性皮炎，减少口腔致病菌和龋齿，减少常见上呼吸道感染的发生率和疾病病程。根据益生菌可以预防围产期过敏性疾病发生的证据，世界变态反应组织 (WAO) 推荐具有过敏性疾病高风险家族成员在孕期、哺乳期及断奶期使用益生菌。益生菌和益生元也正被用于预防代谢综合征相关临床表现，包括超重、2型糖尿病和脂代谢异常。

## 4 益生菌与益生元在成人及儿童中的应用证据总结

表 8 和表 9 对益生菌治疗胃肠道疾病进行了总结，每个疾病证据中均有至少 1 项关于口服一种特异益生菌或益生元具有疗效的高质量临床试验。这些表格主要是为了传达给读者关于支持所列产品有效性和安全性的相关研究，而一些其他市场销售产品可能没有进行过临床试验。

由于一些新的研究正在进行中，列表所列信息可能并不全面。证据水平可能因适应证不同而不同。剂量是根据临床随机对照研究中应用剂量而定。益生菌产品所列顺序是随机的。

从对照研究中得出的证据不足以对产品的有效性进行排序。以下表格只提供了根据牛津循证医学中心的标准所定的证据等级，而并未提供推荐等级 (表 7)。表中同时列了医学会推荐建议。

表 7 牛津循证医学中心证据等级

| 证据等级 | 研究形式                    |
|------|-------------------------|
| 1*   | 随机临床试验的系统性综述或者单病例随机对照试验 |
| 2*   | 显示益生菌疗效显著的临床随机试验或观察性研究  |
| 3*   | 非随机对照队列/随访研究†           |
| 4*   | 病例系列、病例对照研究或者历史对照研究†    |
| 5    | 基于机制的推理                 |

来源：牛津循证医学中心“2011 年证据等级”

(<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

\*研究质量、研究不精确性及研究结果间接性—研究人群、干预方式、比较和结果 (PICO) 标准不符合 PICO 相关问题，不同研究之间具有不一致性或绝对效应样本量很小均会导致证据等级被降级。证据等级也可能因为效应强度较大或者极大而被升级。

†通常情况下，系统性综述质量一般会高于一项个案研究。

表 8 基于证据的成人应用益生菌、益生元及合生元的适应证 \*牛津循证医学中心证据等级(见表 7)

| 成人疾病、作用                   | 益生菌、益生元、合生元  | 推荐剂量  | 证据等级* | 参考文献    | 注释                         |
|---------------------------|--|---|-------|---------|----------------------------|
| <b>腹泻</b>                 |  |   |       |         |                            |
| 治疗成人急性腹泻                  | 副干酪乳杆菌 B 21060 或鼠李糖乳酸杆菌 GG   | 10 <sup>9</sup> CFU, 每日 2 次                                 | 3     | [8]     | -                          |
|                           | 鲍氏酵母菌 CNCM I-745 或酿酒酵母菌株   | 10 <sup>9</sup> CFU/ 每胶囊<br>250 mg, 每日 2 次                  | 2     | [9,10]  | -                          |
| 抗生素相关性腹泻 (ADD)            | 含干酪乳杆菌 DN114, 保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌酸奶  | 每日≥ 10 <sup>10</sup> CFU                                    | 1     | [11]    | 不同临床背景下 ADD 预防 (住院患者和门诊患者) |
|                           | 嗜酸乳杆菌 CL1285 和干酪乳杆菌(Bio-K+ CL1285)   | 每日≥ 10 <sup>10</sup> CFU                                    | 1     | [11]    |                            |
|                           | 鼠李糖乳杆菌 GG  | 10 <sup>10</sup> CFU/胶囊, 每日 2 次                             | 1     | [11]    |                            |
|                           | 布拉氏酵母菌 CNCM I-745  | 10 <sup>9</sup> CFU/每胶囊<br>250 mg, 每日 2 次                   | 1     | [11,12] |                            |
|                           | 罗伊氏乳杆菌 DSM 17938   | 1 × 10 <sup>8</sup> CFU, 每日 2 次                             | 3     | [13]    | 住院患者中 AAD 预防               |
|                           | 嗜酸乳杆菌 NCFM、副干酪乳杆菌 Lpc-37、乳双歧杆菌 Bi-07 和乳双歧杆菌 Bi-04  | 1.70 <sup>10</sup> CFU                                      | 2     | [14]    |                            |
|                           | 两歧双歧杆菌 W23、乳双歧杆菌 W18、长双歧杆菌 W51、粪肠球菌 W54、嗜酸乳杆菌 W37 和 W55、副干酪乳杆菌 W72、植物乳杆菌 W62、鼠李糖乳杆菌 W71 和唾液乳杆菌 W24 | 10 <sup>9</sup> CFU/g (5 g, 每日 2 次)                         | 2     | [15]    | -                          |
| 预防难辨梭状芽孢杆菌感染相关性腹泻 (或预防复发) | 嗜酸乳杆菌 CL1285 和干酪乳杆菌 LBC80R   | 5 × 10 <sup>10</sup> CFU 每日和 4-10 × 10 <sup>10</sup> CFU 每日 | 2     | [16]    | -                          |
|                           | 含干酪乳杆菌 DN114, 保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌酸奶  | 10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup> CFU 每日 2 次                 | 2     | [17]    | -                          |
|                           | 鲍氏酵母菌 CNCM I-745   | 10 <sup>9</sup> CFU/每胶囊<br>250 mg, 每日 2 次                   | 3     | [17]    | -                          |

| 成人疾病、作用          | 益生菌、益生元、合生元                      | 推荐剂量  | 证据等级* | 参考文献    | 注释                        |
|------------------|----------------------------------|---|-------|---------|---------------------------|
|                  | 鼠李糖乳杆菌 HN001 +嗜酸乳杆菌 NCFM         | 10 <sup>9</sup> CFU, 每日 1 次                                       | 3     | [18]    | 减少健康老年人（无腹泻）粪便中难辨梭状芽胞杆菌数量 |
|                  | 嗜酸乳杆菌+两歧双歧杆菌 (Cultech 菌株)        | 2 × 10 <sup>10</sup> CFU, 每日 1 次                                  | 3     | [19]    | -                         |
|                  | 低聚果糖                             | 4 g, 每日 3 次   | 3     | [20]    | -                         |
| <b>幽门螺杆菌(HP)</b> |                                  |   |       |         |                           |
| HP 根除的辅助治疗       | 鼠李糖乳杆菌 GG                        | 6 × 10 <sup>9</sup> , 每日 2 次                                      | 2     | [7]     | 减少一线治疗相关副反应               |
|                  | 动物双歧杆菌亚种乳酸 (DSM15954)、鼠李糖乳杆菌 GG  | 10 <sup>8</sup> -10 <sup>10</sup> 活菌, 每日 2 次                      | 2     | [21]    | 减少治疗相关副反应                 |
|                  | 罗伊氏乳杆菌 DSM 17938                 | 1 × 10 <sup>8</sup> / CFU, 每日 3 次                                 | 2     | [22]    | 减少左氧氟沙星二线治疗相关副反应          |
|                  | 嗜酸乳杆菌、保加利亚乳杆菌、两歧双歧杆菌、嗜热链球菌和低聚半乳糖 | 5 × 10 <sup>8</sup> + 1 × 10 <sup>9</sup> , 活菌, 每日 2 次            | 2     | [23]    | 促进序贯疗法治疗依从性               |
|                  | 嗜酸乳杆菌、粪链球菌、枯草芽孢杆菌                | 5 × 10 <sup>6</sup> , 2.5 × 10 <sup>6</sup> , 5 × 10 <sup>3</sup> | 3     | [24]    | 提高一线疗法根除率                 |
|                  | 鲍氏酵母菌 CNCM I-745                 | 10 <sup>9</sup> CFU/每胶囊 250 mg, 每日 2 次                            | 2     | [7]     | 减少治疗相关副反应                 |
|                  | 克菲尔（酸乳饮料）                        | 250 mL, 每日 2 次  | 3     | [25]    |                           |
|                  | 克劳氏芽孢杆菌（Enterogermina 菌株）        | 2 × 10 <sup>9</sup> 芽孢, 每日 3 次                                    | 2     | [26]    |                           |
|                  | 罗伊氏乳杆菌 DSM 17938 和 ATCC 6475     | 每菌株 1 × 10 <sup>8</sup> CFU, 每日 2 次                               | 2     | [27,28] | -                         |
| <b>肝病</b>        |                                  |   |       |         |                           |

| 成人疾病、作用           | 益生菌、益生元、合生元  | 推荐剂量                            | 证据等级* | 参考文献    | 注释                            |
|-------------------|--|---------------------------------|-------|---------|-------------------------------|
| 肝性脑病 (HE)         | 非吸收性双糖 (乳糖)  | 45–90 g/日                       | 1     | [29]    | –                             |
|                   | 植物乳杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌亚种保加利亚、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和唾液链球菌亚种嗜热链球菌的混合制剂         | 1 × 10 <sup>8</sup> CFU, 每日 3 次 | 2     | [30]    | HE 一级预防                       |
|                   | 植物乳杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌亚种保加利亚、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和唾液链球菌亚种嗜热链球菌的混合制剂         | 1 × 10 <sup>8</sup> CFU, 每日 3 次 | 2     | [31,32] | HE 二级预防                       |
|                   | 含嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌和干酪乳杆菌酸奶  | 每日 12 盎司                        | 2     | [33]    | 改善轻度肝性脑病                      |
| 非酒精性脂肪性肝病 NAFLD   | 富含嗜酸乳杆菌 La5 和乳酸双歧杆菌 Bb12 酸奶 (同时含有保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌)                            | 每日 300 g                        | 3     | [34]    | 改善转氨酶                         |
|                   | 干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、嗜热链球菌、短双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌和低聚果糖的混合制剂                     | 至少 10 <sup>7</sup> CFU, 每日 2 次  | 3     | [35,36] | 改善转氨酶, 改善稳态模型胰岛素抵抗指数及瞬时弹性成像结果 |
| 非酒精性脂肪性肝炎 NASH    | 保加利亚乳杆菌和嗜热链球菌  | 每剂药片含 5 亿活菌, 每日 1 次             | 3     | [37]    | 改善转氨酶                         |
|                   | 长双歧杆菌 W11 + FOS  | 每日 50 亿活菌                       | 2     | [38]    | 改善转氨酶和 NASH 组织学活动评分           |
| <b>肠易激综合征 IBS</b> |  |                                 |       |         |                               |
|                   | 两歧双歧杆菌 MIMBb75   | 1 × 10 <sup>9</sup> CFU, 每日 1 次 | 3     | [39]    | 改善 IBS 整体症状及生活质量评分            |
|                   | 植物乳杆菌 299v (DSM 9843)  | 10 亿 CFU, 每日 1 次                | 2     | [40,41] | 改善腹痛严重程度                      |
|                   | 大肠埃希菌 DSM17252   | 10 <sup>7</sup> CFU, 每日 3 次     | 2     | [41]    | –                             |
|                   | 鼠李糖乳杆菌 NCIMB 30174, 植物乳杆菌 NCIMB 30173, 嗜酸乳杆菌 NCIMB 30175 及粪肠球菌 NCIMB 30176 | 10 0 亿细菌                        | 2     | [42]    | 改善 IBS 评分, 主要是症状和排便习惯评分       |



| 成人疾病、作用      | 益生菌、益生元、合生元   | 推荐剂量                                      | 证据等级* | 参考文献    | 注释                    |
|--------------|---|---|-------|---------|-----------------------|
|              | 凝结芽孢杆菌和低聚果糖   | 15 × 10 <sup>7</sup> , 每日 3 次             | 2     | [43]    | 减少腹痛, 改善便秘            |
|              | 动物乳杆菌亚种乳酸 BB-12®、嗜酸乳杆菌 LA-5®、德氏乳杆菌亚种保加利亚 LBY-27、嗜热链球菌 STY-31  | 4.0 亿 CFU, 每日 2 次                         | 3     | [44]    | 改善腹痛和腹胀               |
|              | 鲍氏酵母菌 CNCM I-745  | 10 <sup>9</sup> CFU/每胶囊<br>250 mg, 每日 2 次 | 2     | [45]    | 改善 IBS 生活质量评分         |
|              | 婴儿双歧杆菌 35624  | 10 <sup>8</sup> CFU, 每日 1 次               | 2     | [46,47] | 改善 IBS 患者症状整体评分       |
|              | 发酵牛奶(含嗜热链球菌和保加利亚乳杆菌)中动物双歧杆菌 DN-173 010  | 10 <sup>10</sup> CFU, 每日 2 次              | 2     | [48,49] | 改善便秘型 IBS 患者的健康相关生命质量 |
|              | 嗜酸乳杆菌 SDC 2012, 2013  | 10 <sup>10</sup> CFU, 每日 1 次              | 3     | [41,50] | -                     |
|              | 鼠李糖乳杆菌 GG、鼠李糖乳杆菌 LC705、费氏丙酸杆菌亚种 shermanii JS DSM 7067、动物双歧杆菌亚种乳酸 Bb12 DSM 15954   | 10 <sup>10</sup> CFU, 每日 1 次              | 2     | [41,51] | -                     |
|              | 短链低聚果糖  | 5 g/日                                     | 3     | [52]    | -                     |
|              | 低聚半乳糖   | 3.5 g/日                                   | 2     | [53]    | -                     |
|              | 凝结芽孢杆菌 GBI-30, 6086   | 2 × 10 <sup>9</sup> CFU, 每日 1 次           | 3     | [54]    | -                     |
|              | 乳酸片球菌 CECT 7483、植物乳杆菌 CECT 7484、植物乳杆菌 CECT 7485   | 3–6 × 10 <sup>9</sup> CFUs/每胶囊, 每日 1 次    | 3     | [55]    | -                     |
| <b>功能性便秘</b> |   |   |       |         |                       |
|              | 长双歧杆菌(KCTC 12199BP)、乳酸双歧杆菌(KCTC 11904BP)、长双歧杆菌(KCTC 12200BP)、嗜酸乳杆菌(KCTC 11906BP)、鼠李糖乳杆菌(KCTC 12202BP)和嗜热链球菌(KCTC 11870BP) | 2.5 × 10 <sup>8</sup> 活菌, 每日 1 次          | 3     | [56]    | 改善老年人、需要护理人群的便秘症状     |
|              | 罗伊氏乳杆菌 DSM 17938  | 1 × 10 <sup>8</sup> CFU, 每日 2 次           | 3     | [57]    | 改善每周排便频率              |

| 成人疾病、作用               | 益生菌、益生元、合生元  | 推荐剂量  | 证据等级* | 参考文献 | 注释                        |
|-----------------------|--|---|-------|------|---------------------------|
|                       | 乳果糖  | 20–40 g/d   | 2     | [58] | –                         |
|                       | 低聚果糖   | 20 g/d  | 3     | [59] | –                         |
|                       | 低聚果糖(FOS)和副干酪乳杆菌(Lpc-37)、鼠李糖乳杆菌(HN001)、嗜酸乳杆菌(NCFM)和乳酸双歧杆菌(HN019)   | 6g (FOS) + 10 <sup>8</sup> –10 <sup>9</sup> CFU 每日 1 次  | 3     | [60] | –                         |
| <b>单纯性症状性憩室病</b>      |  |   |       |      |                           |
|                       | 干酪乳杆菌亚种 DG   | 每日 24 0 亿冻干菌  | 2     | [61] | 改善单纯性憩室病症状                |
|                       | 副干酪乳杆菌 B21060  | 每日 5 × 10 <sup>9</sup> CFU                              | 3     | [62] | 改善单纯性憩室病症状                |
| <b>择期消化道手术患者术后败血症</b> |  |   |       |      |                           |
|                       | 嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌和长双歧杆菌 88   | 每日 2.6 × 10 <sup>14</sup> CFU                           | 1     | [63] | –                         |
| <b>NSAIDs 相关小肠损伤</b>  |  |   |       |      |                           |
|                       | 干酪乳杆菌菌株 Shirota  | 45 × 10 <sup>8</sup> - 63 × 10 <sup>9</sup> CFU, 每日 1 次 | 3     | [64] | 减少低剂量阿司匹林相关小肠损伤发生率及减轻损伤程度 |
| <b>IBD—贮袋炎</b>        |  |   |       |      |                           |
| 治疗急性贮袋炎               | 植物乳杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌亚种保加利亚、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和唾液链球菌亚种嗜热链球菌的混合制剂 | 每日 9000 亿细菌   | 2     | [65] | –                         |
| 维持临床缓解                | 植物乳杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌亚种保加利亚、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和唾液链球菌亚种嗜热链球菌的混合制剂 | 每日 18000 亿细菌  | 1     | [66] | –                         |
| <b>IBD—溃疡性结肠炎</b>     |  |   |       |      |                           |
| 诱导缓解                  | 植物乳杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌亚种保加利亚、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和唾液链球菌亚种嗜热链球菌的混合制剂 | 18000 亿细菌, 每日 2 次                                       | 3     | [67] | –                         |

| 成人疾病、作用              | 益生菌、益生元、合生元             | 推荐剂量                             | 证据等级* | 参考文献    | 注释 |
|----------------------|-------------------------|----------------------------------|-------|---------|----|
| 维持临床缓解               | 大肠埃希菌 Nissle 1917       | $5 \times 10^{10}$ 活菌，每日 2 次     | 2     | [68,69] | -  |
| <b>乳糖消化不良—减少相关症状</b> |                         |                                  |       |         |    |
|                      | 含德氏乳杆菌亚种保加利亚和嗜热链球菌活菌的酸奶 | 每克每菌株至少含 $10^8$ CFU              | 1     | [70]    | -  |
| <b>健康人群-减少硬便发生</b>   |                         |                                  |       |         |    |
|                      | 干酪乳杆菌 Shirota 菌株        | 发酵牛奶中含 $6.5 \times 10^9$ ，每日 1 次 | 3     | [71]    | -  |

AAD: 抗生素相关性腹泻; CFU: 集落形成单位; HE: 肝性脑病; HRQOL: 健康相关生命质量 (评分); IBD: 炎症性肠病; IBS: 肠易激综合征; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; NSAID: 非甾体抗炎药; QOL: 生活质量

表 9 基于证据的儿童应用益生菌、益生元及合生元的适应证 \*牛津循证医学中心证据等级(见表 7)

| 儿科疾病、作用 | 益生菌、益生元、合生元  | 推荐剂量   | 证据等级* | 参考文献          | 注释  |   |
|---------|--|--|-------|---------------|---|---|
| 治疗急性胃肠炎 | LGG  | $\geq 10^{10}$ CFU/日 (一般 5-7 天)  | 1     | [72,73]       | 2014 年 ESPGHAN/ESPID 推荐共识; ESPGHAN 益生菌工作小组; RCTs 荟萃分析 |   |
|         | 鲍氏酵母菌 CNCM I-745   | 250-750 mg/日 (一般 5-7 天)  | 1     | [72,74]       |   |   |
|         | 瑞特酵母菌 DSM 17938  | $10^8$ to $4 \times 10^8$ CFU (一般 5-7 天)   | 2     | [72,73,75,76] |   |   |
|         | 大肠埃希菌 Nissle 1917  |  |       | 3             | [72]  | ESPGHAN/ESPID: 尚无足够证据形成推荐等级 (方法学问题)           |
|         | 嗜酸乳杆菌  | $10 \times 10^9$ CFU   |       | 3             | [72,77]   | ESPGHAN/ESPID: 尚无足够证据形成推荐等级 (无菌株说明)           |
|         | 嗜酸乳杆菌和两歧双歧杆菌   | $3 \times 10^9$ CFU, 共 5 天   |       | 3             | [72,78]   |   |
|         | 嗜酸乳杆菌和婴儿双歧杆菌   | 每个菌株 $3 \times 10^9$ CFU, 4 天  |       | 3             | [72,79]   |   |
|         | 鼠李糖嗜酸乳杆菌 573L/1, 573L/2, 573L/3  | $1.2 \times 10^{10}$ CFU, 每日 2 次, 5 天)—仅对 RV 腹泻有效  |       | 2             | [72,80]   | ESPGHAN/ESPID: 尚无足够证据形成推荐等级 (仅有一项 RCT)        |
|         | 瑞士乳杆菌 R0052 和鼠李糖乳杆菌 R0011  |  |       | 2             | [72,81]   |   |
|         | 德氏乳杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜酸乳杆菌、嗜热链球菌、两歧双歧杆菌 (LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 和 LMG-P 17500 菌株) | $10^9$ CFU, $10^9$ CFU, $10^9$ CFU 和 $5 \times 10^8$ CFU   |       | 2             | [72,82]   |   |
|         | 马铃薯芽孢杆菌、丁酸梭菌和粪肠球菌  | 马铃薯芽孢杆菌 ( $1.1 \times 10^7$ CFU) & 丁酸梭菌 ( $2.0 \times 10^7$ CFU), 粪肠球菌 ( $3.17 \times 10^8$ CFU) |       | 3             | [72,83]   | ESPGHAN/ESPID: 尚无足够证据形成推荐等级 (仅有一项 RCT 及无菌株说明) |
|         | 嗜酸乳杆菌、副干酪乳杆菌、保加利亚乳杆菌、植物乳杆菌、短   |  |       | 3             | [72,84]   |   |

| 儿科疾病、作用             | 益生菌、益生元、合生元  | 推荐剂量   | 证据等级* | 参考文献      | 注释                              |   |
|---------------------|--|--|-------|-----------|---------------------------------|---|
|                     | 植物乳杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌亚种保加利亚、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和唾液链球菌亚种嗜热链球菌的混合制剂                     |  |       |           |                                 |   |
|                     | 嗜酸乳杆菌&鼠李糖乳杆菌&长双歧杆菌&布拉酵母菌 CNCM I-745  |  | 3     | [72,85]   |                                 |   |
| 预防抗生素相关性腹泻(AAD)     | LGG  | 1-2 × 10 <sup>10</sup> CFU                     | 1     | [86,87]   | ESPGHAN 益生菌工作小组                 |   |
|                     | 布拉酵母菌  | 250-500 mg                                     | 1     | [12]      |                                 |   |
| 预防院内腹泻              | LGG  | 10 <sup>10</sup> -10 <sup>11</sup> CFU, 每日 2 次 | 1     | [12]      | RCT 荟萃分析                        |   |
|                     | 两歧双歧杆菌和嗜热链球菌   |  | 2     | [88]      | -                               |   |
| 儿童日间看护中心感染          | LGG  |  | 1     | [89-91]   | 住院患者中 AAD 的预防                   |   |
|                     | 瑞特乳杆菌 DSM 17938  | 1 × 10 <sup>8</sup> CFU/日, 3 月                 | 2     | [92,93]   |                                 |   |
|                     | 发酵牛奶中的干酪乳杆菌 DN-114 001   | 10 <sup>10</sup> CFU, 每日 1 次                   | 2     | [94-96]   |                                 | - |
|                     | 发酵牛奶中的干酪乳杆菌 Shirota 菌株   | 10 <sup>10</sup> CFU, 每日 1 次                   | 2     | [97]      |                                 | - |
| 湿疹 (预防)             | (益生菌)<br>目前无明确指明使用哪种益生菌  |  |       | [98,99]   | WAO 建议高危人群使用益生菌以减少湿疹发生的风险       |   |
| 坏死性小肠结肠炎 (NEC) (预防) | (益生菌)<br>相关科学协会无明确指明哪种益生菌应被推荐使用<br>以下菌株已被证明是无效的: 布拉酵母菌 CNCM I-745, 短双歧杆菌 BBG-001, Bb12 |  |       | [100,101] | 减少出生体重 < 1500g 婴儿患 NEC 的风险及其死亡率 |   |
|                     | 瑞特乳杆菌 DSM 17938  |  | 2     | [102]     |                                 | - |

| 儿科疾病、作用      | 益生菌、益生元、合生元  | 推荐剂量   | 证据等级* | 参考文献      | 注释                                       |
|--------------|--|--|-------|-----------|--|
| 幽门螺杆菌感染      | 布拉酵母菌 CNCM I-745   | 500mg (两个剂量, 4周)                             | 2     | [103]     | 减少副反应发生风险、增加根除率                          |
|              | 发酵牛奶中的干酪乳杆菌 DN-114 001   | 10 <sup>10</sup> CFU, 每日1次, 14天              | 2     | [104]     | -  |
| 婴儿肠绞痛-处理     | 瑞特乳杆菌 DSM 17938  | 10 <sup>8</sup> CFU, 每日1次, 21天               | 1     | [105-110] | 减少哭叫时间 (主要在母乳喂养的婴儿中), RCTs 荟萃分析          |
| 婴儿肠绞痛-预防     | 瑞特乳杆菌 DSM 17938  | 10 <sup>8</sup> CFU, 每日1次 (至患儿3个月月龄)         | 1     | [111]     | -  |
| 腹痛相关功能性消化道疾病 | LGG  | 10 <sup>10</sup> -10 <sup>11</sup> CFU, 每日2次 | 1     | [112]     | RCTs 荟萃分析                                |
|              | 植物乳杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌亚种保加利亚、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和唾液链球菌亚种嗜热链球菌的混合制剂 | 4-11 儿童每日1次; 12-18 岁每日2次                     | 3     | [113]     | -  |
|              | 瑞特乳杆菌 DSM 17938  | 10 <sup>8</sup> CFU/日, 4周                    | 1     | [114,115] | -  |
| 溃疡性结肠炎诱导缓解   | 大肠埃希菌 Nissle 1917  |  | 2     | [116,117] | ESPGHAN/ECCO: 有限的证据表明, 标准治疗中增加益生菌可适当提高疗效 |
|              | 植物乳杆菌、干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、德氏乳杆菌亚种保加利亚、婴儿双歧杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌和唾液链球菌亚种嗜热链球菌的混合制剂 | 4 - 9 × 10 <sup>11</sup> CFU, 每日2次           | 2     | [118,119] | -  |

AAD: 抗生素相关性腹泻; CFU: 集落形成单位; ECCO: 欧洲克罗恩病及结肠炎组织; ESPGHAN: 欧洲儿童胃肠病学、肝病及营养学协会; ESPID: 欧洲儿童感染性疾病协会; LGG: 鼠李糖乳杆菌 GG; NEC: 坏死性小肠结肠炎; RCT: 随机对照试验。

---

## 5 参考文献

### 5.1 一般参考文献

- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*2014;(4):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4. PubMed PMID: 24723255.
- Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome:current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12:611–22.
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD007401. doi: 10.1002/14651858.CD007401.pub3. PubMed PMID: 23963712.
- Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*2015;12:303–10. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47. Epub 2015 Mar 31. PubMed PMID: 25824997.
- Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use — 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol*2015;49 Suppl 1:S69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420. PubMed PMID: 26447969.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*1995;125:1401–12.
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004827. doi:10.1002/14651858.CD004827.pub4. PubMed PMID: 26695080.
- Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3. PubMed PMID: 23728658.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*2014;11:506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PubMed PMID: 24912386.
- Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther*2013;38:864–86. doi: 10.1111/apt.12460. Epub 2013 Aug 27. PubMed PMID: 23981066; PubMed Central PMCID: PMC3925990.
- Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the gut microbiome: implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep*2016;18:49. doi: 10.1007/s11894-016-0524-y. PubMed PMID: 27448618.
- Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*2014;32:834–41. doi: 10.1038/nbt.2942. Epub 2014 Jul 6. PubMed PMID: 24997786.
- Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology* 2016;109:105–12. doi: 10.1159/000441274. Epub 2015 Dec 2. PubMed PMID: 26624488.
- Qamar AA. Probiotics in nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*2015;49 Suppl 1:S28–32. doi: 10.1097/MCG.0000000000000347. PubMed PMID: 26447961.
- Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:207–22. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.009. PubMed PMID: 21333908.
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*2010;104Suppl 2:S1–63. doi: 10.1017/S0007114510003363. PubMed PMID: 20920376.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc* 2016;56:680–6.

- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27541692; PubMedCentral PMCID: PMC4991899.
- Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD001176. doi:10.1002/14651858.CD001176.pub3. PubMed PMID: 26593456; PubMed Central PMCID: PMC4917283.
- Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine(Baltimore)* 2016;95:e2562. doi:10.1097/MD.0000000000002562. PubMed PMID: 26937896; PubMed Central PMCID: PMC4778993.

## 5.2 本文参考文献

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506–14.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401–12.
- Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*. 2010;1(3):164–85.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2016 Dec;56(6):680–6.
- Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016 Feb 22;9:27–37.
- Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2013 Jun;32(3):353–60.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030.
- Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R, Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Sep;44 Suppl 1:S35–41.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048.
- Höchter W, Hagenhoff G. (*Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment.). *Munch Med Wochenschr*. 1990;(132):188–192.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959–69.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):793–801.
- Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Oct;45(9):785–9.
- Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):458–63.
- Koning CJM, Jonkers DMAE, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrügger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):178–89.
- Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2012 Nov;16(11):e786-792.



17. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD006095.
18. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L, Rautonen N, Salminen S, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age Dordr Neth.* 2012 Feb;34(1):133–43.
19. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol.* 2004 Mar;7(1):59–62.
20. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2005 May;3(5):442–8.
21. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, Jajacknez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(17):e685.
22. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:740381.
23. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter.* 2012 Aug;17(4):254–63.
24. Du Y-Q, Su T, Fan J-G, Lu Y-X, Zheng P, Li X-H, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 21;18(43):6302–7.
25. Bekar O, Yilmaz Y, Gulden M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food.* 2011 Apr;14(4):344–7.
26. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jan 15;25(2):155–68.
27. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Jun;48(5):407–13.
28. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ther Adv Gastroenterol.* 2014 Jan;7(1):4–13.
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 6;5:CD003044.
30. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014 Jun;12(6):1003–1008.e1.
31. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1043–50.
32. Zhao L-N, Yu T, Lan S-Y, Hou J-T, Zhang Z-Z, Wang S-S, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015 Dec;39(6):674–82.
33. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Mar;33(6):662–71.
34. Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014 Dec;97(12):7386–93.
35. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014 Mar;99(3):535–42.

36. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013 May;4(5):531–7.
37. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Sep;15(9):1090–5.
38. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Feb;57(2):545–53.
39. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May;33(10):1123–32.
40. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14;18(30):4012–8.
41. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Oct;109(10):1547–1561; quiz 1546, 1562.
42. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(1):51–62.
43. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014;7(3):156–63.
44. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014 Jul;17(7):466–70.
45. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon J-S, Myung S-J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Sep;45(8):679–83.
46. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1581–90.
47. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010 Mar;59(3):325–32.
48. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier C-H, et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Aug 1;26(3):475–86.
49. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jan;29(1):104–14.
50. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, et al. Therapeutic effect of Lactobacillus acidophilus-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008 Oct;53(10):2714–8.
51. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 1;27(1):48–57.
52. Paineau D, Payen F, Panserieu S, Coulombier G, Sobaszek A, Lartigau I, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr.* 2008 Feb;99(2):311–8.
53. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Mar 1;29(5):508–18.

54. Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009 Dec;31(10):655–9.
55. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 14;20(26):8709–16.
56. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res*. 2015 Jul;38(7):1345–50.
57. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbò S, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2014 Dec;23(4):387–91.
58. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr*. 2002 Nov;41 Suppl 1:I17-25.
59. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr*. 2002 May;87 Suppl 2:S163-168.
60. Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, Torrinhas RS, Shiroma GM, Paulino NP, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2013 Feb;32(1):27–33.
61. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease--a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):741–51.
62. Lahner E, Esposito G, Zullo A, Hassan C, Cannaviello C, Paolo MCD, et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 7;18(41):5918–24.
63. Arumugam S, Lau CSM, Chamberlain RS. Probiotics and Synbiotics Decrease Postoperative Sepsis in Elective Gastrointestinal Surgical Patients: a Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2016 Jun;20(6):1123–31.
64. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol*. 2011 Jul;46(7):894–905.
65. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007 Dec;50(12):2075-2082; discussion 2082-2084.
66. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD001176.
67. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jul;100(7):1539–46.
68. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1617–23.
69. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 1999 Aug 21;354(9179):635–9.
70. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2010 Oct 1;8(10):n/a-n/a.
71. Sakai T, Makino H, Ishikawa E, Oishi K, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr*. 2011 Jun;62(4):423–30.
72. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):531–9.
73. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):467–76.

74. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Nov 1;30(9):960–1.
75. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(10):1025–34.
76. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes.* 2014 Sep;5(3):285–93.
77. Rafeey M, Ostadrahimi A, Boniadi M, Ghorashi Z, Alizadeh M, Hadafey V. *Lactobacillus acidophilus* Yogurt and Supplement in Children with Acute Diarrhea: A Clinical Trial. *Res J Med Sci.* 2008;2(1):13–8.
78. Klanifar H, Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T, Sistani A. Probiotics in the Treatment of Acute Diarrhea in Young Children | Kianifar | Iranian Journal of Medical Sciences. *Iran J Med Sci.* 2009;34(3):204–207.
79. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 2001 Oct;42(5):301–5.
80. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jan 15;23(2):247–53.
81. Tlaskal P, Schramlova J, Kokesova A, Adamus J, Bubakova D, Kocnarova N. Probiotics in the treatment of diarrheal disease of children. *Nutr Aliments Fonct Aliments Santé.* 2005;(3):25–8.
82. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ.* 2007 Aug 18;335(7615):340.
83. Huang Y-F, Liu P-Y, Chen Y-Y, Nong B-R, Huang I-F, Hsieh K-S, et al. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Jan;48(1):37–42.
84. Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, Famularo G. Use of VSL[sharp]3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 1:S126-129.
85. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis.* 2010 Aug 25;10:253.
86. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Nov;42(10):1149–57.
87. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Mar;62(3):495–506.
88. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet Lond Engl.* 1994 Oct 15;344(8929):1046–9.
89. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr.* 2013 Apr;50(4):377–81.
90. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001 Jun 2;322(7298):1327.
91. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2010 Jun;29(3):312–6.
92. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, Fahmida U, Firmansyah A, Lukito W, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics.* 2012 May;129(5):e1155-1164.

93. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Mancilla-Ramirez J, Estevez-Jimenez J, et al. Diarrhea in Preschool Children and *Lactobacillus reuteri*: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2014 Mar 1;peds.2013-0652.
94. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, Hernandez RK, Park H, Nsouli H, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul;64(7):669–77.
95. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract*. 2000 Nov;54(9):568–71.
96. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract*. 1999 May;53(3):179–84.
97. Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect*. 2011 Jun;139(6):919–26.
98. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.
99. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):952–61.
100. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 10;(4):CD005496.
101. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2014 Dec;100(6):1508–19.
102. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Aug;40(6):783–94.
103. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(12):1237–45.
104. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Sep;39(8):692–8.
105. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013 Feb;162(2):257–62.
106. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e526-533.
107. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*. 2015 Jan;166(1):74–8.
108. Mi G-L, Zhao L, Qiao D-D, Kang W-Q, Tang M-Q, Xu J-K. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015 Jun;107(6):1547–53.
109. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ*. 2014 Apr 1;348:g2107.
110. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr*. 2014 Oct;173(10):1327–37.
111. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014 Mar;168(3):228–33.
112. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jun 1;33(12):1302–10.

113. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul;51(1):24–30.
114. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr.* 2016 Jul;174:160–164.e1.
115. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health.* 2014 Oct;50(10):E68-71.
116. Henker J, Müller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol.* 2008 Sep;46(9):874–5.
117. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Sep;55(3):340–61.
118. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 May;15(5):760–8.
119. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):437–43.